

# KONTROWERSJE W NADCIŚNIENIU TĘTNICZYM

## Krzywa J — fakty i mity

Przyczynę do rozważań nad strategią leczenia hipotensyjnego

The J-curve. Myth and reality. Hypotensive treatment strategy considerations

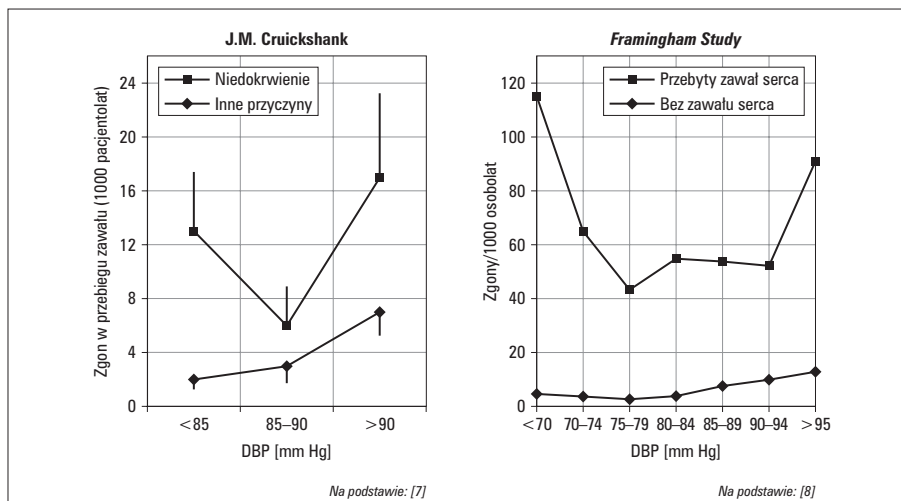
Obowiązujący w hipertensjologii paradygmat liniowej zależności między redukcją ciśnienia tętniczego a zmniejszeniem śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej wyeliminował z ogólnej debaty problem istotnego wzrostu powyższych wskaźników w miarę obniżania ciśnienia tętniczego — fenomen krzywej J. Prowadząc przez kilkanaście lat Poradnię Nadciśnienia Tętniczego, koncentrowałem się przede wszystkim na leczeniu „opornego” nadciśnienia tętniczego i nierzadko stwierdzałem niekorzystne następstwa zalecanej normalizacji ciśnienia. Wyniki moich obserwacji pokrywały się z powszechną intuicją doświadczonych lekarzy, ale wobec braku odpowiednich danych pochodzących z piśmiennictwa problem marginalizowano, ograniczając go do małych podgrup chorych z rozległymi powikłaniami narządowymi, chorych w wieku podeszłym z nadciśnieniem lub wręcz uznając go za następstwo niewłaściwego leczenia hipotensyjnego. Dopiero w badaniu *International Verapamil-Trandolapril Study* (INVEST) ( $n = 22\,576$ ) — przeprowadzonym zgodnie z zasadą medycyny opartej na faktach (*evidence based medicine*) — dostarczono przekonujących danych o istnieniu krzywej J [1]. Po przeczytaniu napisanego przez kolegów z Gdańska [2] artykułu o krzywej J (wyraźnie inspirowanego wynikami badania INVEST) oraz przygotowując swoją prezentację o tym zagadnieniu na IX Kongres Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego w Warszawie 2004 [3], postanowiłem napisać ten artykuł, mając nadzieję, że zainspiruje kolegów do dyskusji na temat poruszonych problemów.

Uważam, że implikacje terapeutyczne wynikające z pojęcia krzywej J obejmują znaczny odsetek chorych z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie powikłanym czy opornym na leczenie. Świadomość tego zjawiska stawia przed nami konieczność wyodrębnienia popu-

lacji chorych „wrażliwych” na negatywne następstwa zbyt niskich wartości ciśnienia tętniczego. Nawet jeżeli oceny rozmiarów tego zjawiska są prawdopodobnie przesadzone, to wydaje mi się, że należy „uwrażliwić” hipertensjologów na istnienie tego fenomenu. Przekonuje mnie o tym również fakt, iż jeden z moich przyjaciół, wielki znawca nadciśnienia tętniczego, ujął poważnie — moim zdaniem — zagadnienie dość trywialnie: „skoro u większości chorych z nadciśnieniem tętniczym mamy kłopoty z jego normalizacją — to w zasadzie nie ma problemu krzywej J”. Nawet jeżeli tak jest, to ustalając docelowe wartości ciśnienia tętniczego podczas leczenia hipotensyjnego (stanowią one naczelną imperatyw terapeutyczny), a ponadto domagając się realizacji tych zaleceń, musimy przestrzec przed potencjalnymi zagrożeniami wynikającymi ze zbyt dużego obniżania ciśnienia.

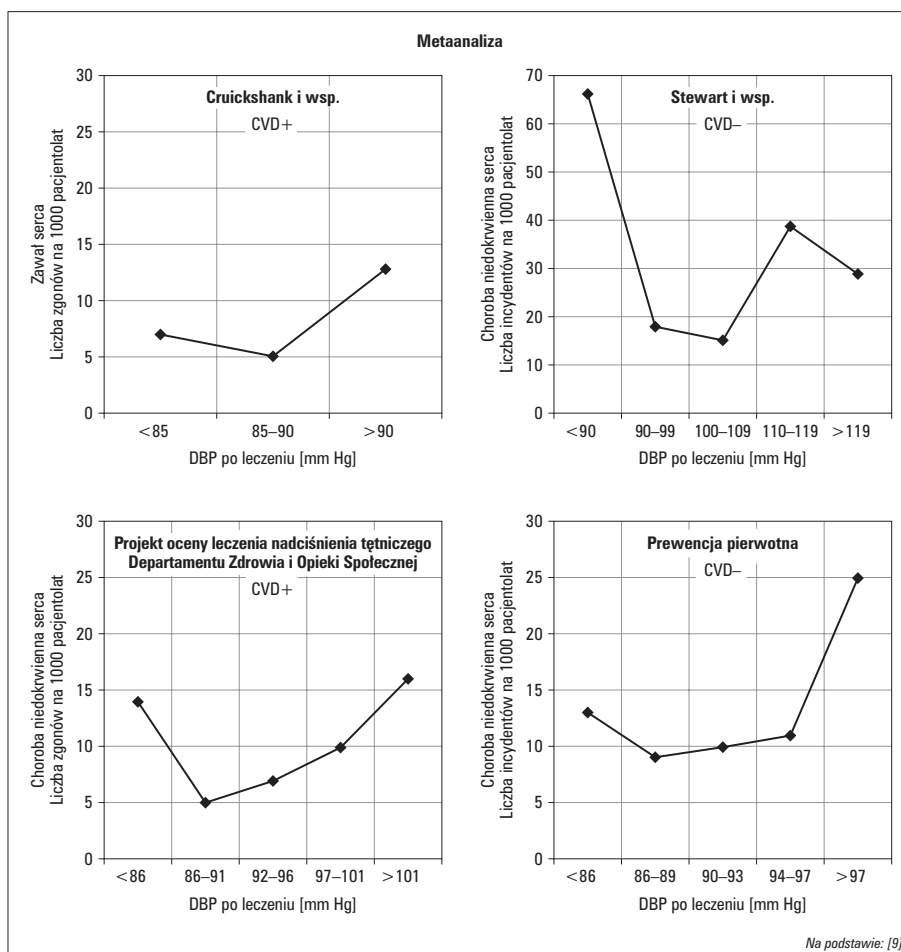
\*\*\*

Pojedyncze doniesienia o krzywej J ukazywały się szczególnie często w czasopismach brytyjskich [4, 5] spośród których, jak sądzę, najczęściej cytowano prace Cruickshanka [6, 7]. Autor ten wykazał istnienie krzywej J u osób z nadciśnieniem tętniczym powikłanym chorobą niedokrwienną serca i brak podobnej zależności u osób z nadciśnieniem bez współistniejącej choroby niedokrwiennej (ryc. 1a). Powszechnie podkreślano małą liczebność badanej grupy chorych oraz retrospektywny charakter analizy. W 1991 roku d’Agostino i wsp. [8] w znacznie większej liczbie populacji *Framingham* potwierdzili spostrzeżenie Cruickshanka (ryc. 1b). U chorych z nadciśnieniem tętniczym po przebytym zawale serca występuje fenomen krzywej J, natomiast nie ma go u osób z nadciśnieniem, które nie przeżyły zawału. W badaniu Cruickshanka dolna wartość rozkurczowego ciśnienia tętni-



**Rycina 1.** Zależność między ciśnieniem rozkurczowym a zgonem z powodu zawału serca u chorych leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, ze współistniejącą chorobą niedokrwinną lub bez niej

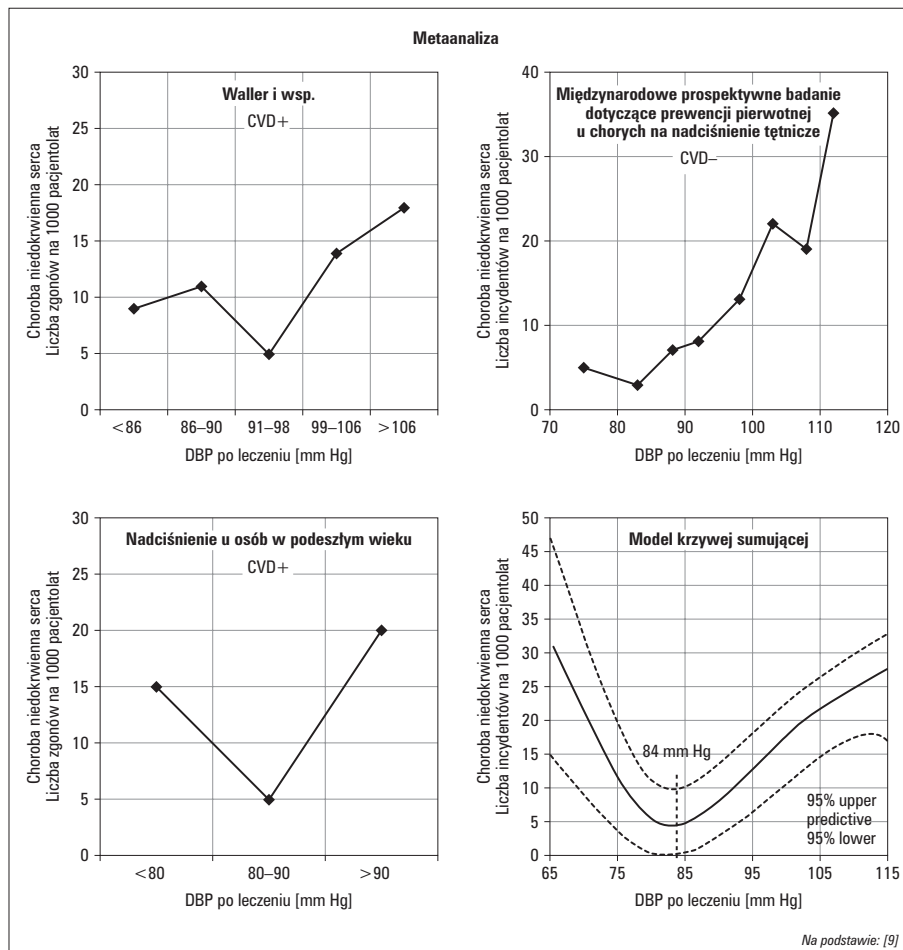
**Figure 1.** The J-curve relationship between treated diastolic blood pressure and death from myocardial infarction in hypertensive patients with, and without ischemic heart disease



**Rycina 2.** Badania włączone do metaanalizy Farnett i wsp. [9]

CVD (cardiovascular disease)+, obecność powikłań sercowo-naczyniowych; CVD-, bez powikłań sercowo-naczyniowych

**Figure 2.** Studies that stratified cardiac events by treated diastolic blood pressure levels [9]  
CVD (cardiovascular disease)+, present; CVD-, absent

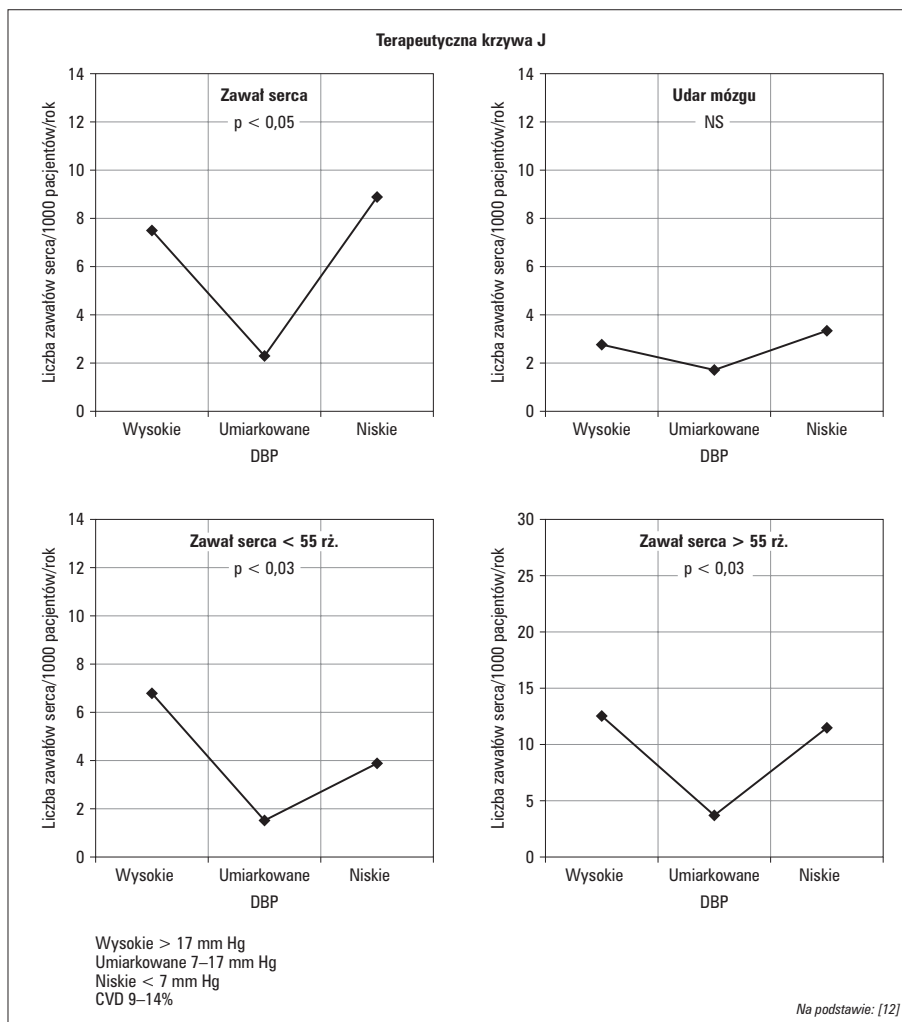


**Rycina 3.** Badania włączone do metaanalizy Farnett i wsp. [9] oraz krzywa prezentująca wartości uśrednione wszystkich pozostałych badań CVD +/- jak na poprzedniej rycinie

**Figure 3.** Studies that stratified cardiac events by treated diastolic blood pressure levels. Down and right calculated the summary curve, 95% confidence intervals are shown by the surrounding dashed curves [9]

czego (DBP, *diastolic blood pressure*), poniżej której istotnie wzrastały wskaźniki śmiertelności, wynosiła 85 mm Hg, natomiast w analizie d'Agostino i wsp. — 75 mm Hg. W 1991 roku Farnett i wsp. [9] również przedstawili wiarygodną metaanalizę prac wykazujących istnienie krzywej J. Na rycinach 2 i 3 przedstawiono analizowane krzywe. Wynika z nich, że oszacowana średnia minimalna wartość DBP, poniżej której wzrastała śmiertelność z powodu choroby niedokrwiennej serca, wynosiła 84 mm Hg. Ponadto, ten niepokojący (bo istotny) wzrost obserwowano u chorych zarówno na nadciśnienie z powikłaniami sercowo-naczyniowymi (CVD+, *cardiovascular disease*), jak i bez tych powikłań (CVD-). We wszystkich cytowanych badaniach nie stwierdzono omawianej zależności dla skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP, *systolic blood pressure*), a jedynie dla DBP. Wskazuje to wyraźnie na mechanizm upośledzonego przepływu wieńcowego — niskie ciśnienie perfuzyjne w rozkurczu.

We wszystkich tych badaniach chorych leczono hipotensyjnie, dlatego można uznać, że u chorych z nadciśnieniem występuje zjawisko krzywej J, wywołane terapią hipotensyjną, w przeciwieństwie do tak zwanej biologicznej krzywej J — obserwowanej przez niektórych badaczy w ogólnej populacji w wieku podeszłym [10, 11]. Kolejnego i bardzo ciekawego dowodu dotyczącego wpływu terapii przeciwnadciśnieniowej na ujawnienie krzywej J dostarczyli Alderman i wsp. [12]. Udowodnili oni, iż niezależnie od wyjściowych wartości DBP intensywne leczenie (obniżanie DBP > 17 mm Hg) prowadziło do istotnego wzrostu częstości zawału serca. Podobnie wysokie wskaźniki zapadalności na zawał obserwowano również w grupie mniej intensywnie leczonej hipotensyjnie (< 7 mm Hg) (ryc. 4), ponadto wzrost częstości zawałów serca stwierdzono u chorych z nadciśnieniem zarówno młodszych, jak i starszych. W badanej populacji częstość współistnienia powikłań sercowo-naczy-



**Rycina 4.** Częstość występowania zawału serca i udaru mózgu u leczonych terapią przeciwnadciśnieniową chorych z nadciśnieniem tętniczym [12]  
CVD, cardiovascular disease, powikłania sercowo-naczyniowe

**Figure 4.** Incidence of myocardial infarction and stroke by diastolic blood pressure fall: high > 17 mm Hg, moderate 7–17 mm Hg and low < 7 mm Hg

niowych nie była zbyt duża i wynosiła 14% w grupie znacznie obniżonego ciśnienia i 9% w grupie minimalnego spadku ciśnienia tętniczego. Podobnej zależności nie stwierdzano w przypadku epizodów mózgowych (ryc. 4). Dowody na istnienie krzywej J były zatem przekonujące, jednak nie znalazły one powszechnej akceptacji. Nadal prostoliniowe zależności wykreślone na podstawie równań regresji stanowiły teoretyczną przesłankę dla intensywnego leczenia hipotensyjnego.

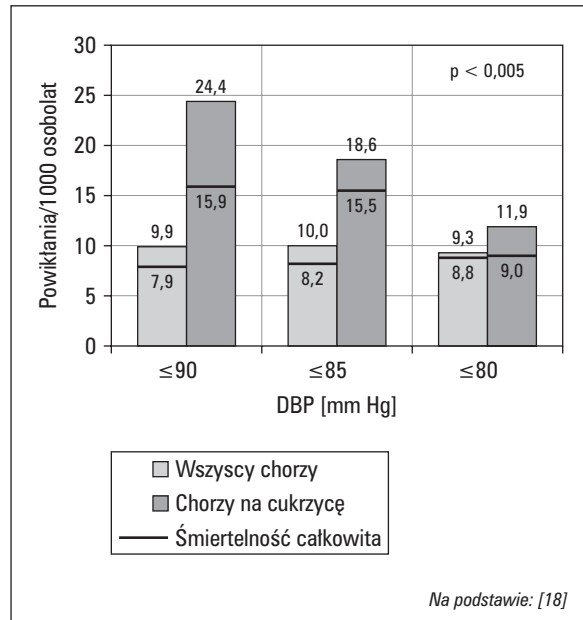
### Dlaczego?

W bardzo istotnej dla środowiska hipertensjologów metaanalizie MacMahona i wsp. [13] z 1990 roku wykazano prostoliniową zależność między częstością zawału serca i udaru mózgu a wartością DBP. Badanie obejmowało ponad 418 tys. osób populacji ogólnej, a odsetek z współistniejącą chorobą niedokrwienną wy-

nosił zaledwie 1,16%! Ponadto na wynik mógł wpłynąć fakt, iż zmiany ciśnienia tętniczego oceniano w ustalonych wyjściowo 5 kategoriach ciśnieniowych. W 2002 roku ukazała się kolejna metaanaliza obejmująca ponad milion osób [14]. Oszacowane wskaźniki ryzyka zgonu z powodu choroby wieńcowej i powikłań mózgowych w zależności od wartości ciśnienia tętniczego ogólnie układały się w liniową zależność. Wystarczy jednak uważnie przyjrzeć się wykreślonym krzywym regresji, aby dostrzec ich „ugięcie” przy wartościach poniżej 80 mm Hg — i to w każdej z analizowanych kategorii wiekowych. Wykreślone dla DBP krzywe mają również element krzywoliniowy. Dla SBP obserwowano raczej trwałą zależność prostoliniową. W innej, aktualnie opublikowanej analizie dotyczącej chorych z nadciśnieniem tylko powyżej 65 roku życia, Psaty i wsp. [15] nie wykazali fenomenu krzywej J dla

powikłań sercowo-naczyniowych (zawał serca + udar mózgu). Wskaźniki współistniejącej choroby niedokrwiennej, chociaż wyższe niż we wcześniej cytowanych badaniach, nadal nie były wysokie. Obserwowano 9,7% chorych z przebyłym zawałem serca i zaledwie 2,8% chorych, u których wykonano rewaskularyzację (CABG, *coronary artery bypass grafting*, pomostowanie tętnic wieńcowych/PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*, angioplastyka wieńcowa). Wyniki te potwierdzały dane pochodzące z najsłynniejszego badania dotyczącego populacji osób w podeszłym wieku z izolowanym nadciśnieniem skurczowym — *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) [16], w którym również nie wykazano fenomenu krzywej J. Wydawało się, że wśród starszych chorych z nadciśnieniem obecność omawianego zjawiska będzie wyraźniejsza, jednak i w tym badaniu chorzy z przebyłym zawałem stanowili zaledwie 4,9%. W oddzielnych retrospektywnych analizach dowiedziono, że zbyt intensywne obniżanie DBP powodowało wzrost częstości udarów mózgu, jednak odsetek ten był nadal niższy niż u chorych nieleczonych [17].

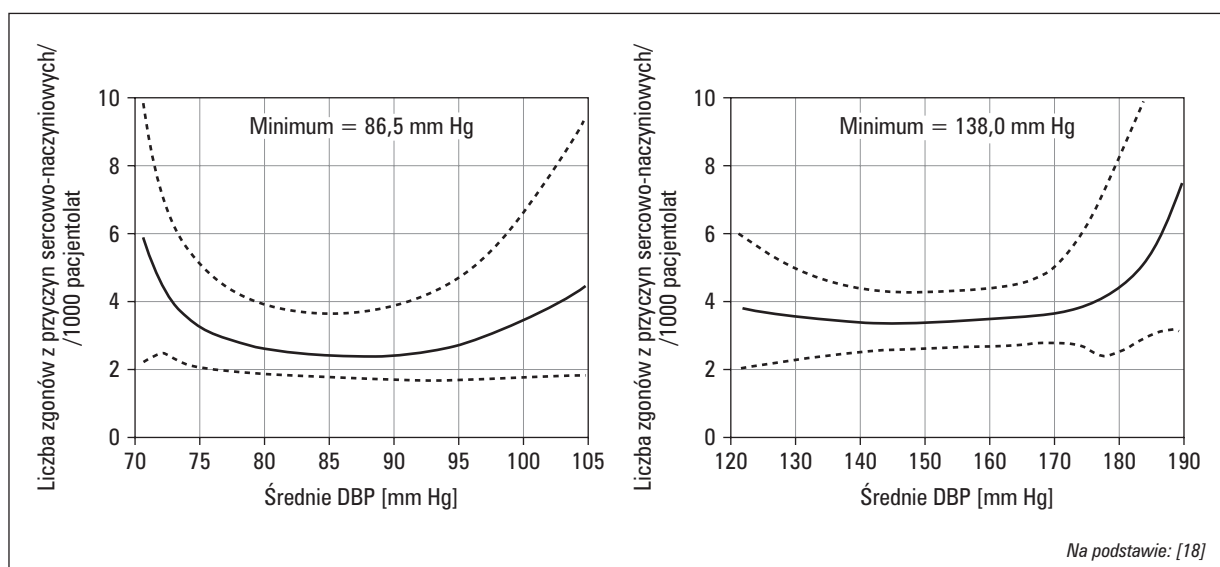
Badaniem, które zaplanowano w taki sposób, aby uzyskać odpowiedź na pytanie o obecność zjawiska krzywej J, było badanie *Hypertension Optimal Treatment* (HOT) [18]. Niestety, nie uzyskano w nim jednoznacznej informacji. Jak wynika z danych przedstawionych na rycinie 5, u chorych na nadciśnienie ze współistniejącą cukrzycą stwierdzono wyraźny spadek powikłań sercowo-naczyniowych oraz śmiertelności całkowitej wraz ze spadkiem DBP. U osób z nadciśnieniem bez cukrzycy wskaźnik powikłań był mniej więcej podobny,



**Rycina 5.** Zależność między rozkurczowym ciśnieniem tętniczym (DBP) a powikłaniami ze strony układu krążenia w badaniu HOT

**Figure 5.** Diastolic blood pressure in relation to cardiovascular complications in the HOT trial

natomiast śmiertelność całkowita wzrastała nieznacznie z: 7,9% do 8,2% i 8,8%. W całej badanej populacji śmiertelność sercowo-naczyniowa wzrastała, gdy DBP obniżało się poniżej 86 mm Hg (ryc. 6a). Podobnie wyraźnej zależności nie obserwowano dla SBP (ryc. 6b). W badaniu tym tak zwane optymalne DBP oszacowano na 83 mm Hg, poniżej którego obserwowano nieistotny



**Rycina 6.** Zależność między zgonami z przyczyn sercowo-naczyniowych a wartościami DBP i SBP w populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym. Badanie HOT [18]

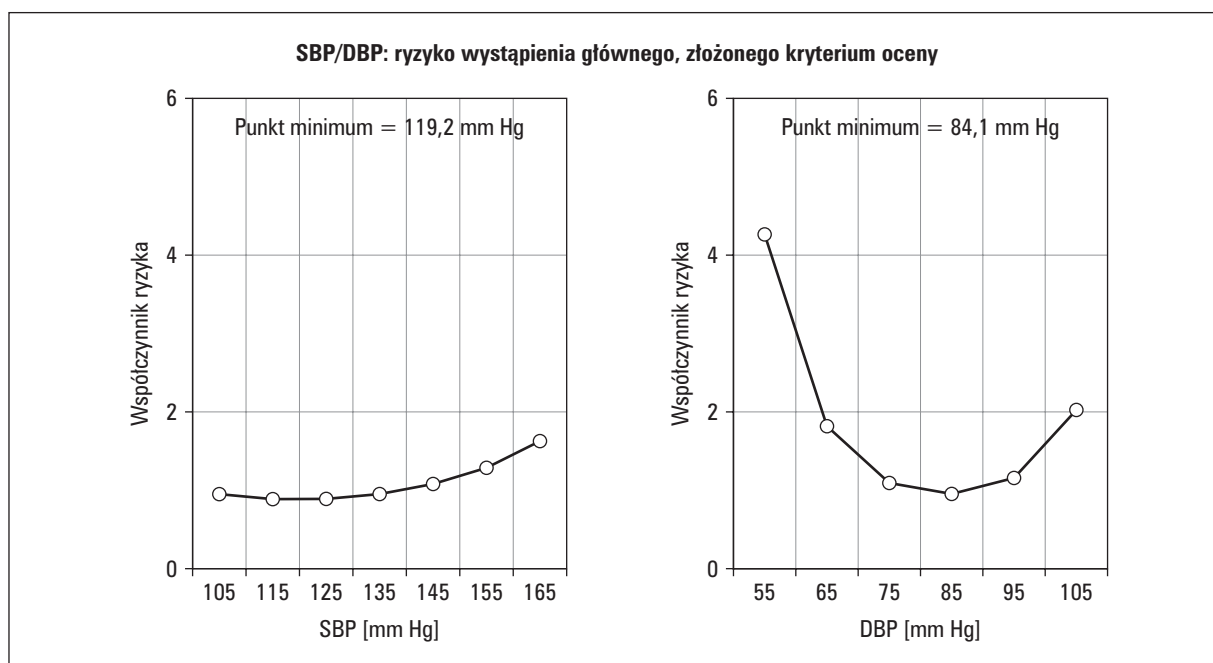
**Figure 6.** Estimated incidence (95% CI) of cardiovascular mortality in relation to achieved mean diastolic and systolic blood pressure

(ale dostrzegalny) wzrost powikłań sercowo-naczyniowych. W dużym prospektywnym randomizowanym badaniu INVEST Messerli [1] potwierdził istnienie zjawiska krzywej J, które przedstawił na 52. Naukowym Spotkaniu *American College of Cardiology* w Nowym Orleanie w marcu 2004 roku.

Na rycinie 7 przedstawiono morfologię krzywych J dotyczącą złożonego kryterium oceny badania (zgon + zawał serca + udar mózgu) oszacowane dla SBP (7a — nieistotna zależność) i DBP (7b — istotna zależność) w populacji 22 576 chorych w badaniu INVEST. Zaskakuje fakt, że punkt krytyczny dla DBP wynosił 84 mm Hg i był identyczny jak w metaanalizie Farnett i wsp. (84 mm Hg) [9] oraz bardzo podobny jak w badaniu Cruickshank i wsp. (85 mm Hg) [6]. Na rycinie 8 przedstawiono wartości istotnie zróżnicowanych wskaźników ryzyka dla zawału serca w zależności od DBP, które układają się w krzywą J. Podobnych zależności nie stwierdzono dla udaru mózgu (choć obserwowano taką tendencję). Ponadto, Messerli zaprezentował krzywe J dla chorych z nadciśnieniem ze współistniejącą cukrzycą (rozbieżność z badaniem HOT) i bez cukrzycy, zarówno dla osób z nadciśnieniem i hipercholesterolemią, jak i bez niej. Dlaczego w badaniu tym łatwo wykazano istnienie krzywej J, podczas gdy w wielu innych nie dostrzeżono nawet śladu tego zjawiska?

Po pierwsze, do badania INVEST kwalifikowano chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą niedokrwienną serca (100% populacji). Dla-

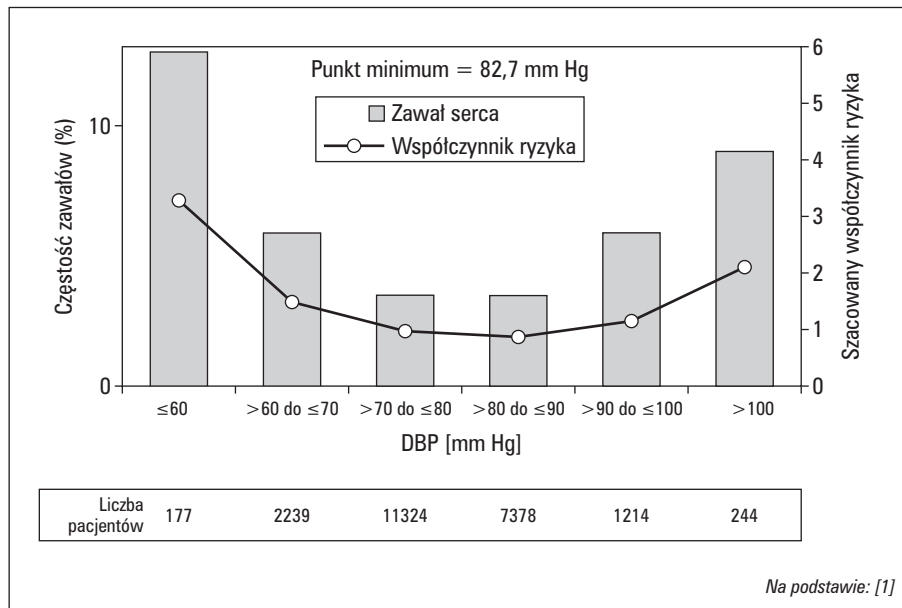
wicę piersiową stwierdzono u 67% badanych, 32% badanych przeżyło zawał serca, a u 28% wykonano CABG lub PTCA. W cytowanych uprzednio pracach częstość współistniejącej choroby niedokrwiennej serca u badanych nie przekraczała 10% (np. w badaniu HOT zaledwie 6%). Intuicyjnie jesteśmy skłonni zaakceptować istnienie krzywej J u osób z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącymi powikłaniami miażdżycowymi, na przykład chorobą niedokrwienną, rozumiejąc mechanizmy upośledzonej perfuzji wieńcowej przy krytycznych zwężeniach naczyń. W badaniu INVEST wykazano również obecność krzywej J u chorych, którzy przeżyli rewaskularyzację tętnic wieńcowych, oraz u chorych, u których nie wykonano tego zabiegu. U pacjentów po wykonanej rewaskularyzacji wskaźniki ryzyka zgonu tworzące lewe ramię krzywej (niższe wartości DBP) są mniejsze (łagodniejsza krzywizna) w przeciwieństwie do chorych, u których nie wykonano rewaskularyzacji. W tej grupie lewe ramię krzywej stromo kieruje się ku górze, co wynika z istnienia znacznie wyższych wskaźników zgonu przy niskich wartościach DBP. Różnice są wyraźne i potwierdzają słuszność interpretacji postulującej zaburzenia perfuzji wieńcowej. Rewaskularyzacja eliminuje upośledzony przepływ związany z krytycznym zwężeniem, a zatem istotnie zmniejsza wrażliwość na niedokrwienie wywołane niskim DBP — krzywa J ulega wyraźnemu „spłaszczeniu”. To spostrzeżenie ma istotne implikacje terapeutyczne. Nie wiadomo jednak, jak długo chory po skutecznej



**Rycina 7.** Ryzyko wystąpienia złożonego kryterium (zgon + zawał serca + udar mózgu) w badaniu INVEST

**Figure 7.** Risk for primary composite outcome (death + MI + stroke) in the INVEST study





**Rycina 8.** Rozkurczowe ciśnienie tętnicze (DBP) — ryzyko zawału serca zakończonego i niezakończonym zgonem (w badaniu INVEST)

**Figure 8.** Diastolic blood pressure (DBP) — risk for fatal and non-fatal myocardial infarction. INVEST Study [1]

rewaskularyzacji nie podlega negatywnym skutkom niskiego DBP obrazowanym przez krzywą J. W miarę upływu czasu charakterystyka krzywej J się zmienia, co uzasadnia powyższe pytanie. Do zagadnienia zmieniającej się w czasie krzywej J wrócimy w dalszej części artykułu. W badaniu INVEST wykazano również, że odsetek powikłań sercowo-naczyniowych koreluje ze wzrostem ciśnienia tętna, co może sugerować zwiększoną sztywność naczyń w wywoływaniu tych powikłań. Niektórzy uważają zwiększoną sztywność naczyń u chorych z nadciśnieniem za najistotniejszy, jeżeli nie jedyny czynnik patofizjologiczny odpowiedzialny za fenomen krzywej J [19]. Powstaje jednak pytanie, dlaczego zwiększona sztywność naczyń ma powodować jedynie powikłania wieńcowe, pozostając bez wpływu na powikłania mózgowie? Jednolita interpretacja fenomenu krzywej J zawiera wiele niejasności, a krzywa odzwierciedla zapewne różne mechanizmy patofizjologiczne.

\*\*\*

**Dotychczasowe rozważania uzasadniają wysunięcie tezy graniczącej z pewnością, że krzywa J jest zjawiskiem towarzyszącym terapii chorych z nadciśnieniem tętniczym.** Dotyczy to leczonych hipotensyjnie chorych ze współistniejącymi powikłaniami miażdżycowymi i, co bardziej zaskakujące, może dotyczyć osób bez tych powikłań. Problem dodatkowo komplikują wyniki badania Boutitie i wsp. [20]. Au-

torzy, analizując rozkład wartości ciśnienia u 40 233 osób, ujawnili istnienie zjawiska krzywej J u chorych z nadciśnieniem zarówno leczonych, **jak i nieleczonych hipotensyjnie**, dla SBP i DBP. Krzywe dotyczyły śmiertelności całkowitej i sercowo-naczyniowej. Ponadto, w grupie aktywnie leczonych osób z nadciśnieniem przy DBP poniżej 89 mm Hg i przy SBP wynoszącym 164 mm Hg stwierdzono wzrost śmiertelności **niezwiązanej** z układem sercowo-naczyniowym. Mocno podkreślając to ostatnie spostrzeżenie, badacze sugerują, że krzywe te wpisują się w „biologiczną krzywą J”, obserwowaną w ogólnej populacji. W przypadku tego zjawiska zwiększoną śmiertelność całkowitą przy niskich wartościach DBP i SBP tłumaczy się wzrostem odsetka chorych z niewydolnością krążenia, ciężkimi schorzeniami ogólnymi, niedokrwistością, wzrostem sztywności naczyń (podeszły wiek chorych) oraz nieleczonym izolowanym nadciśnieniem skurczowym. Hipotezy tej nie potwierdzono jednak w badaniu INVEST, w którym wykazano istnienie zjawiska krzywej J u chorych zarówno z nadwagą, jak i z niedowagą, a także u chorych ze współistniejącą chorobą nowotworową i bez niej. W badaniu Boutitie i wsp. [20] w populacji osób z nadciśnieniem nie było jednak chorych z niewydolnością krążenia, zaledwie 3,3% osób przebyło zawał serca, natomiast 1,1% epizod mózgowy. Bardzo istotnym spostrzeżeniem omawianej pracy jest fakt, iż wartości ciśnienia tętniczego, poniżej których wskaźniki śmiertelności wzrastały, były wyższe dla

nieleczonych chorych z nadciśnieniem niż dla chorych leczonych i wynosiły odpowiednio 169/94 mm Hg i 156/84 mm Hg. Tę istotną różnicę omówię w dalszej części pracy. Dotychczasowe uwagi dotyczyły krzywej J, która odzwierciedla częstość powikłań sercowych. Czy istnieje podobna zależność dla powikłań mózgowych?

\*\*\*

Wcześniej wspominałem, że w badaniu INVEST nie stwierdzono istotnej zależności dla powikłań mózgowych, chociaż tendencja w tym kierunku była zauważalna. W 1998 roku Voko i wsp. [21] udokumentowali istnienie krzywej J dla powikłań mózgowych. W analizie tej wykazano liniową zależność między powikłaniami mózgowymi a SBP i DBP u chorych **nieleczonych** hipotensyjnie, natomiast u leczonych osób z nadciśnieniem ryzyko powikłań mózgowych wzrastało istotnie przy obniżeniu DBP poniżej 64 mm Hg. W populacji tej objawy przejściowego niedokrwienia mózgu stwierdzano u 1,9–2,5% badanych, objawy chromania przestankowego u 2,3%, natomiast przeżyty zawał serca i dławicę piersiową odpowiednio u 16,1% i 9,7%. Objawy miażdżycy obwodowej nie były zatem zbyt częste. Można więc przypuszczać, że powikłania miażdżycowe tętnic szyjnych, a przede wszystkim zmiany autoregulacji krążenia mózgowego (zmiany strukturalne ścian tętnic mózgowych) są odpowiedzialne za to zjawisko. Należy zatem zaakceptować fakt, iż krzywa J dotyczy również krążenia mózgowego. W porównaniu z analogicznym fenomenem dla krążenia wieńcowego najniższa wartość DBP, powyżej której powikłania mózgowie wzrastają, jest znacznie niższa i wynosi 64 mm Hg dla krążenia mózgowego w stosunku do 80–84 mm Hg dla krążenia wieńcowego. Ta różnica może sprawiać lekarzowi „dyskomfort terapeutyczny” i odzwierciedla nierzadko podkreślaną w piśmiennictwie rozbieżność między charakterem powikłań u chorych tak zwanych *dippers* i *non-dippers*. U tych pierwszych rzadziej pojawiają się cechy przerostu i przeciążenia lewej komory, natomiast częściej objawy niedokrwienia mózgu, u drugich — odwrotnie [22]. U chorych z wieloletnim i powikłanym nadciśnieniem tętniczym problem ten występuje częściej niż się przypuszcza.

\*\*\*

### Implikacje kliniczne

Powyższe rozważania prowadzą do wniosku, że zjawisko krzywej J może wystąpić u chorych zarówno ze współistniejącymi powikłaniami miażdżycowymi, jak i bez tych powikłań. O ile prowadząc leczenie hipoten-

syjne w tej pierwszej grupie osób, jesteśmy bardziej wyczuleni na możliwość wystąpienia powikłań, o tyle w drugiej nierzadko dajemy się zaskoczyć objawom hipoperfuzji narządowej. Moje uwagi kliniczne chciałbym rozpocząć właśnie od tej drugiej grupy chorych.

Stewart [4] opisał chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których DBP w wyniku leczenia spadło o 35,5 mm Hg, czyli 28,9% wartości wyjściowej. Ten znaczny spadek w okresie 6 lat spowodował wzrost częstości zawału serca, chociaż osoby badane były w młodym wieku (średnia wieku 44 lata), wyjściowo bez powikłań sercowo-naczyniowych, lecz z wysokim DBP — 123 mm Hg. Interesujące jest to, że w metaanalizie Aldermana i wsp. [12] spadek DBP pod wpływem leczenia hipotensyjnego o więcej niż 18 mm Hg i towarzyszący temu istotny wzrost częstości zawału serca dotyczył również chorych z najwyższymi wartościami DBP (> 108 mm Hg). W moich wieloletnich obserwacjach nierzadko stwierdzałem kliniczne następstwa krzywej J u chorych z wysokim DBP, z reguły opornym na leczenie farmakologiczne. W grupie tej w momencie rozpoczęcia leczenia hipotensyjnego u około 60% chorych występują już powikłania narządowe i kontynuowanie intensywnego leczenia w celu normalizacji ciśnienia tętniczego może spowodować ujawnienie różnorodnych powikłań krążenia wieńcowego, mózgowego i obwodowego. Zaskakuje również fakt, iż u pozostałych osób (bez powikłań narządowych) stosowanie intensywnego leczenia hipotensyjnego w celu zapobiegnięcia wystąpieniu powikłań sercowo-naczyniowych nierzadko prowadzi do niekorzystnych następstw wynikających ze zjawiska krzywej J. Ta ostatnia grupa z reguły chorych w młodym wieku przypomina populację opisaną powyżej przez Stewarda. Objawy przejściowego niedokrwienia mózgu, dławicy piersiowej, nie wspominając o przejściowym wzroście stężenia kreatyniny, są następstwem hipoperfuzji narządowej. Z moich wieloletnich obserwacji wynika, że problem krzywej J dotyczy przede wszystkim chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie [23]. Powszechnie wiadomo, że nieleczone lub źle leczone nadciśnienie tętnicze trwające przez wiele lat prowadzi do zmian czynnościowych i strukturalnych w tętnicach (dysfunkcja śródbłonna, przerost warstwy środkowej, spadek podatności itp.) i do zaburzenia autoregulacji przepływu mózgowego i wieńcowego. Ponad 25 lat temu Strauer [24] opisał spadek rezerwy wieńcowej przy niezmienionych miażdżycowo tętnicach wieńcowych. Efekt ten występuje szczególnie przy współistnieniu przerostu lewej komory. Z kolei przerost jest niemal stałym zjawiskiem u chorych z wieloletnim, źle leczonym, nieleczonym lub opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym. W okresie 22-miesięcznej obserwacji zawał serca czę-

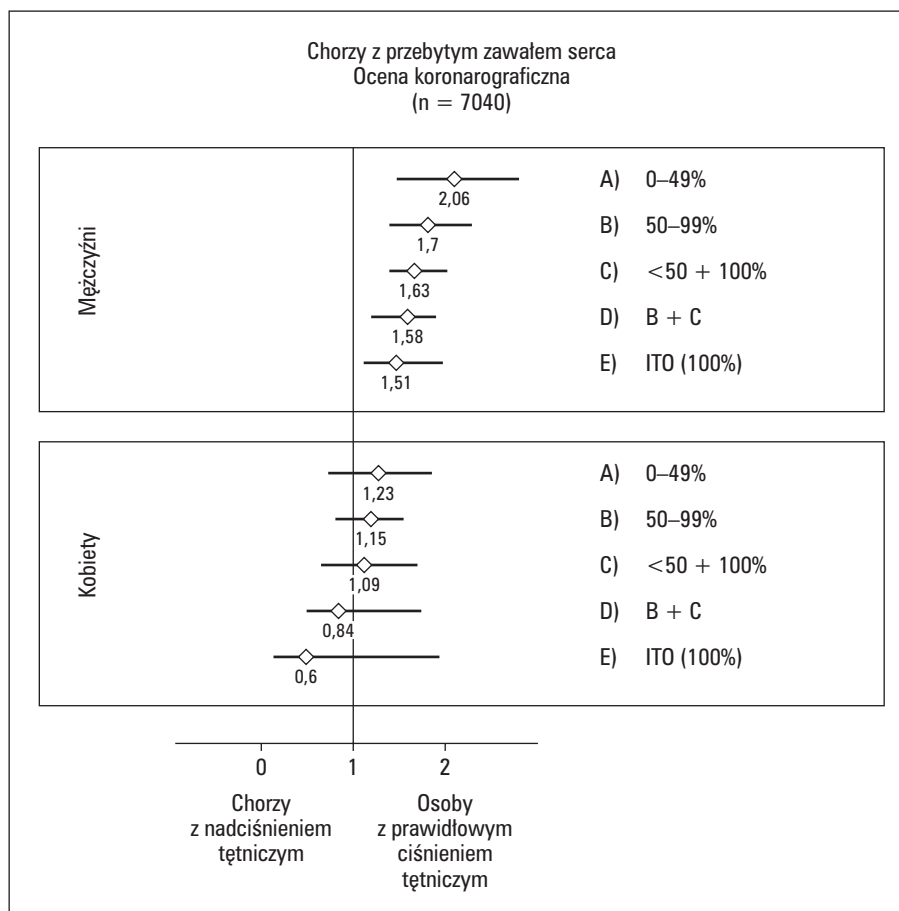


ściej stwierdzano u chorych z przerostem lewej komory wykrytym w badaniu EKG i współistniejącym ubytkiem perfuzji mięśniowej (w badaniu SPECT, *single photon emission-computed tomography*) niż u chorych z przerostem w EKG, ale bez współistniejącego ubytku perfuzji [25]. Od wielu lat wiadomo, że niewielkie zmiany miażdżycowe tętnic mózgowych przy jednoczesnym przesunięciu dolnej granicy autoregulacji przepływu mózgowego w kierunku wyższych wartości mogą prowadzić do hipoperfuzji mózgu [26]. Przytaczam te oczywiste fakty, aby raz jeszcze podkreślić, że czynnościowe i strukturalne zmiany tętnic bez współistniejących zaawansowanych (istotnych) zmian miażdżycowych mogą prowadzić do objawów hipoperfuzji narządowej. Zmiany te można leczyć, o czym świadczą cytowane już badania Boutitie i wsp. [20]. W populacji chorych nieleczonych i z niewielkim prawdopodobieństwem współistnienia powikłań miażdżycowych najniższa wartość ciśnienia na krzywej J wynosiła 94 mm Hg i była o 10 mm Hg wyższa od wartości oszacowanej dla chorych leczonych — 84 mm Hg. Sugeruje to, że terapia przeciwnadciśnieniowa w wyniku częściowej normalizacji zmian strukturalnych tętnic obniża wartość krytyczną na krzywej J (przesunięcie w lewo), zmniejszając jej niekorzystne oddziaływanie, chociaż nie eliminuje całkowicie jej negatywnego wpływu. Oszacowana w omawianym badaniu krytyczna wartość krzywej J — 94 mm Hg — jest zaskakująco wysoka. Wiadomo, że wiele osób z nadciśnieniem dowiaduje się o swojej chorobie często podczas hospitalizacji z powodu zawału serca. W jakim stopniu, zwłaszcza przy współistniejącym przerostcie lewej komory, przejściowe wahania ciśnienia tętniczego i wynikające z tego objawy hipoperfuzji mogą być przyczyną ostrego niedokrwienia i/lub groźnych zaburzeń rytmu? W badaniach własnych (analiza ponad 7000 koronarogramów) dowiedliśmy, że u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym i zawałem serca zmiany miażdżycowe są w mniejszym stopniu zaawansowane niż u osób z prawidłowym ciśnieniem po przebytych zawałach serca (ryc. 9). U hipertoniców z przerostem lewej komory w EKG i zmarłych nagle, zmiany miażdżycowo-zakrzepowe w tętnicach wieńcowych są także mniejsze niż u zmarłych nagle normotoniców [27]. Moim zdaniem, chorzy z wieloletnim nieleczonym lub źle leczonym, opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym, szczególnie przy współistniejących cechach przerostu i przeciążenia lewej komory stwierdzanych w badaniu EKG, są podatni na objawy hipoperfuzji narządowej. Przypominam, że ten elektrokardiograficzny objaw wskazuje na przewlekłe niedokrwienie — stan hibernacji okolicy podwsięrdziowej. Oceniając badanie EKG przeprowadzone metodą Holtera, dowiedziono, że w populacji chorych z nadciśnieniem

tętniczym opornym na leczenie szczególnie często stwierdza się objawy niemego niedokrwienia [28]. Potrzeba nam więcej badań oceniających wpływ niskich wartości DBP na objawy hipoperfuzji narządowej w tej szczególnej populacji chorych.

\*\*\*

Jak pisałem wcześniej, u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą niedokrwinną istnienie krzywej J udokumentowano najwcześniej, a jej założenia patofizjologiczne są najbardziej wiarygodne. Na podstawie ambulatoryjnych 24-godzinnych pomiarów ciśnienia tętniczego potwierdzono istnienie krzywej J dla DBP w populacji leczonych chorych z nadciśnieniem [29]. W badaniach tych wykazano, że dodatni wywiad kardiologiczny, cukrzyca, wiek i płeć męska są czynnikami ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych, które ujawniają się zgodnie z krzywą J. Z kolei w 24-godzinnym zapisie EKG dowiedziono, że objawy niemego niedokrwienia są wywoływane spadkiem DBP i korelują z liczbą przyjmowanych leków przeciwnadciśnieniowych [30]. Powszechnie wiadomo, że w przypadku krytycznej miażdżycy tętnic wieńcowych składowa epikardialna oporu wieńcowego dramatycznie wzrasta. Stopień zwężenia tętnicy epikardialnej, w istotny sposób ograniczając autoregulację wieńcową, w zasadzie decyduje o wielkości przepływu wieńcowego. W badaniu INVEST dowiedziono, że zjawisko krzywej J występuje zarówno u chorych po rewaskularyzacji, jak i u pacjentów, u których nie wykonano tego zabiegu, chociaż u tych pierwszych lewe ramię krzywej jest bardziej spłaszczone [1]. Można zatem wnioskować, że rewaskularyzacja, zwiększając przepływ wieńcowy, „uodpornia” chorego na hipoperfuzję mięśnia sercowego, lecz nie eliminuje jej całkowicie. Ogólne upośledzenie przepływu wieńcowego w następstwie rozsianej wielonaczyniowej miażdżycy tętnic wieńcowych i/lub współistniejące zmiany strukturalne tętnic są przyczynami hipoperfuzji przy spadku DBP. Populację wysokiego ryzyka (podatną na fenomen krzywej J) stanowią zatem chorzy z nadciśnieniem tętniczym po przebytych zawałach serca bez skutecznej rewaskularyzacji. Chorzy ci jednocześnie podlegają regułom wtórnej prewencji narzucającej intensywne leczenie farmakologiczne, w tym, oczywiście, przeciwnadciśnieniowe. Powstaje zatem problem terapeutyczny — od kiedy i jak głęboko obniżać ciśnienie tętnicze. Badania nad zjawiskiem krzywej J u chorych z nadciśnieniem tętniczym wskazują, że jej negatywny wpływ obserwuje się do 2 lat po przebytych zawałach serca [31]. Po tym okresie wzrost śmiertelności przy niskich wartościach DBP nie jest już istotnie



**Rycina 9.** Ocena koronarograficzna zmian miażdżycowych u chorych z przebytym zawałem serca i nadciśnieniem tętniczym lub bez nadciśnienia tętniczego  
A — zmiany niekrytyczne: 0–49% przewężenia; B — zmiany krytyczne: 50–99% przewężenia;  
C — zmiany krytyczne < 50% i przynajmniej jedno całkowite zamknięcie (100%) tętnicy wieńcowej;  
D = B + C; E — izolowane zamknięcie tętnicy wieńcowej (100%) bez zmian w pozostałych tętnicach.  
Badania własne

**Figure 9.** Coronary artery disease in patients after myocardial infarction with and without hypertension  
A — non-critical changes: under 50% artery diameter; B — critical stenosis: 50–99% artery diameter;  
C — critical stenosis (over 50% artery diameter) and at least one total occlusion (100%); D = B + C;  
E — isolated total occlusion (100%), without any changes in other coronary arteries. Our study

uchwytny. Sądzę, że podejmując leczenie osób z nadciśnieniem z przebytym zawałem serca, należy uwzględnić następujące spostrzeżenia:

— Krzywa J nie jest zjawiskiem stałym. Intensywne leczenie hipolipemiczne, zmiany adaptacyjne krążenia wieńcowego, kontrolowana terapia hipotensyjna pozwalają po pewnym czasie uniknąć jej negatywnego oddziaływania.

— U chorych z nadciśnieniem tętniczym rewaskularyzacja po zawałe serca pozwala w znacznym stopniu zmniejszyć negatywny wpływ krzywej J. Nie dysponujemy odpowiednimi badaniami, ale możemy się spodziewać, że skuteczna pierwotna angioplastyka wieńcowa izolowanej krytycznej zmiany może całkowicie wyeliminować negatywny wpływ krzywej J.

— U każdego chorego z nadciśnieniem tętniczym po zawałe serca należy wykonać koronarografię, aby ocenić zmiany w tętnicach wieńcowych w celu wyboru metody rewaskularyzacji oraz ustalenia stopnia intensywności leczenia hipotensyjnego. Powinniśmy wiedzieć, czy jak najszybciej dążyć do osiągnięcia zalecanej normalizacji ciśnienia tętniczego, czy rozłożyć realizację tego założenia w czasie, na przykład po wykonanej rewaskularyzacji.

Powszechnie wiadomo, że zmiany miażdżycowe u chorych z nadciśnieniem obejmują również często inne obszary naczyniowe. Praktycznie zmiany dotyczą głównie tętnic: szyjnych, nerkowych i biodrowych. Nie dysponujemy rzetelną oceną częstości współistnienia zmian miażdżycowych w tych obszarach naczyniowych, ale bardzo często obserwujemy zmiany

w różnych obszarach naczyniowych właśnie u chorych z nadciśnieniem tętniczym opornym na leczenie. U około 10% tych pacjentów występuje zwężenie tętnicy nerkowej i w tej podgrupie u 21% chorych występują zwężenia tętnic biodrowych, a u 26% w tętnicach szyjnych. Z kolei u 17% chorych z nadciśnieniem opornym i krytycznym zwężeniem tętnic szyjnych występują zwężone tętnice nerkowe, natomiast w podgrupie ze zwężeniem tętnic biodrowych u 28% chorych występują również zwężone tętnice szyjne, a u około 40% chorych — tętnice nerkowe [32].

Są to chorzy szczególnie podatni na objawy hipoperfuzji. Niektórzy sugerują nawet, że oporność na leczenie wynika z ogólnoustrojowej reakcji naczyniowej zapewniającej właściwą perfuzję w przewężonych naczyniach. Osobiście obserwowałem chorych z wieloletnim, dobrze kontrolowanym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym, u których pojawiły się nagle okresy wzrostu ciśnienia, wymagające zmiany dotychczasowej terapii hipotensyjnej. Dolegliwości wieńcowe zaostrzyły się (wzrosła liczba przyjmowanych tabletek nitrogliceryny), a w wykonanej koronarografii ujawniono krytyczne zwężenie jednej z tętnic wieńcowych. Po skutecznej angioplastyce ciśnienie tętnicze ponownie można było dobrze kontrolować farmakologicznie. Chyba każdy z nas spotkał chorych z zasłabnięciami (bez głębokiej hipotonii, z ciśnieniem tętniczym w granicach normy) po włączeniu terapii hipotensyjnej, u których diagnostyka ujawniła obustronne zwężenia tętnic szyjnych. Biorąc pod uwagę powyżej przytoczone wartości, wydaje się, że rozsądną propozycją jest reguła 1/4 (a może i 1/3). Krytycznym zmianom miażdżycowym w jednym obszarze naczyniowym u około 1/4 chorych towarzyszą podobne zmiany w innym obszarze. Są to pacjenci najbardziej narażeni na negatywne oddziaływanie krzywej J (chorzy wysokiego ryzyka krzywej J).

\*\*\*

Wydaje się, że powyższe argumenty dowodzą, iż problem krzywej J zasługuje na większą niż dotąd uwagę. Niedostateczne zainteresowanie tym zagadnieniem wynika, jak sądzę, z obowiązującego w hipertensjologii paradygmatu liniowej zależności występowania powikłań sercowo-naczyniowych od wartości ciśnienia tętniczego. Wielu kolegów sądzi zapewne, że powszechna akceptacja istnienia zjawiska krzywej J może nieopatrzenie zachęcić lekarzy podstawowej opieki do zaniechania realizacji słusznych wytycznych terapeutycznych opracowanych dla normalizacji ciśnienia tętniczego. Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż przejściowe złagodzenie intensywnego leczenia dotyczy tylko chorych charakteryzujących się wysokim ryzykiem wystąpienia powi-

kłań podczas terapii hipotensyjnej. Sądzę również, że wbrew obiegowemu przekonaniu nie jest to mała populacja. Włączając chorych z wieloletnim i źle leczonym nadciśnieniem tętniczym, osoby z cechami przerostu i przeciążenia lewej komory w EKG, z udokumentowaną chorobą niedokrwienną (koronarografia), po przebytym zawale serca i pacjentów z miażdżycą tętnic obwodowych, to odsetek ten, moim zdaniem, będzie stanowił co najmniej 10% epidemiologicznie oszacowanej populacji chorych z nadciśnieniem tętniczym. Proszę zwrócić uwagę, że chorzy z wymienionymi powikłaniami z reguły są wykluczeni z dużych badań oceniających wpływ leczenia hipotensyjnego — powikłania te z zasady są przeciwwskazaniem do włączania tych chorych do badań. A oni właśnie stanowią istotny element „prawdziwego życia” medycznego (*real world*) i, jak sądzę, stanowią połowę zgłoszeń na „ostrym dyżurze”. W cytowanych badaniach często wskazywałem, jak niewielkie były odsetki chorych z powikłaniami miażdżycowym. Kiedy włączono do badania wszystkich chorych z nadciśnieniem tętniczym i współistniejącą chorobą niedokrwienną serca (INVEST), natychmiast udokumentowano obecność hipotetycznej dotąd krzywej J. Wydaje się, że problem krzywej J zasługuje na większe niż dotąd zainteresowanie wśród hipertensjologów i w tym celu napisałem niniejszy artykuł. Będę wdzięczny kolegom za zabranie głosu w tej dyskusji.

## Piśmiennictwo

1. Messerli F. INVEST: J shape curve in hypertensive patients in patients with coronary artery disease. Prezentacja ustna. 52 Meeting ACC. New Orleans 2004.
2. Sobiszewski W., Rynkiewicz A. Krzywa J — mit czy rzeczywistość. Nadciśnienie Tętnicze 2005; 8: 191.
3. Grajek S. Fenomen krzywej J. Mity i fakty. Jak rozpocząć terapię, aby osiągnąć docelowe wartości RR rekomendowane w krzywej J. Wykład wygłoszony podczas sesji firmy Abbot na IX Kongresie Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. Warszawa 2004.
4. Stewart I.Mc.D.G. Relation of reduction in pressure to first myocardial infarction in patients receiving treatment for severe hypertension. Lancet 1979; 21: 861.
5. Coope J., Warrender T. Randomised trial of treatment in elderly patients in primary care. Br. Med. J. 1986; 293: 1145.
6. Cruickshank J.M., Thorp J.M., Zacharias F.J. Benefits potential harm of lowering high blood pressure. Lancet 1987; 1: 581–584.
7. Cruickshank J.M. Antihypertensive treatment and the J-curve. Cardiovasc. Drugs Ther. 2000; 14: 373.
8. D'Agostino R., Belanger A., Kannel W.B., Cruickshank J.M. Relation of diastolic blood pressure to coronary heart disease, death in presence of myocardial infarction: The Framingham study. Br. Med. J. 1991; 303: 385.
9. Farnett L., Mulrow C., Linn W., Lucey C., Tuley M. The J-curve phenomenon and the treatment of hypertension. Is the-

re a point which pressure reduction is dangerous? JAMA 1991; 265: 489.

10. Kocemba J., Grodzicki T., Gryglewska B., Klich A. Relationship between blood pressure and mortality in the elderly. J. Hypertens. 1991; 9 (supl. 6): S286.

11. Satish S., Freeman D., Ray L., Goodwin F. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. J. Am. Geriatr. Soc. 2001; 49: 367.

12. Alderman M., Ooi W., Madhavan S., Cohen H. Treatment-induced blood pressure reduction and the risk of myocardial infarction. JAMA 1989; 262: 920.

13. MacMahon S., Peto R., Cutler R. i wsp. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Lancet 1990; 335: 765.

14. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet 2002; 360: 1903.

15. Psaty B.M., Furberg C.D., Kuller L.H. i wsp. Association between blood pressure level and the risk of myocardial infarction, stroke, and total mortality. The Cardiovascular Health Study. Arch. Intern. Med. 2001; 161: 1183.

16. SHEP Cooperative Research Group. Prevention stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. JAMA 1991; 265: 3255.

17. Somes G., Pahor M., Shorr R. The role diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. Arch. Intern. Med. 1999; 159: 2004.

18. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S. i wsp. Effects of intensive blood pressure lowering, and low dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the hypertension optimal treatment (HOT) randomised trial. Lancet 1998; 351: 1755.

19. Kannel B.W., Wilson P.W., Nam B., D'Agostino R., Li J. A likely explanation for the J-curve of blood pressure cardiovascular risk. Am. J. Cardiol. 2004; 94: 380.

20. Boutitie F., Gueyffier F., Pocock S., Fagard R., Boissel J.P. for the INDIANA Project Steering Committee. J-shaped relationship between blood pressure and mortality in hypertensive patients: new insights from a meta-analysis of individual-patient data. Ann. Intern. Med. 2002; 136: 438.

21. Voko Z., Bots M.L., Hofman A., Koudstaal P.L., Witteman J.C., Bretler M.B. J-shaped relation between blood pressure and stroke in treated hypertensives. Hypertension 1999; 34: 1181.

22. Nakamura K., Oita J., Yamaguchi T. Nocturnal blood pressure dip in stroke survivors. A pilot study. Stroke 1995; 26: 1373.

23. Grajek S. Nadciśnienie oporne na leczenie farmakologiczne. Materiały szkoleniowe II Letniej Szkoły Edukatorów Nadciśnienia Tętniczego. 3–10 maja 2001, Tunezja. Nadciśnienie Tętnicze 2001.

24. Strauer B.E. Ventricular function and coronary hemodynamics in hypertensive heart disease. Am. J. Cardiol. 1979; 44: 999.

25. Amanullah A.M., Berman D.S., Kang X., Cohen I., Germano G., Friedman J.D. Enhanced prognostic stratification of patients with left ventricular hypertrophy with the use of single-photon emission computed tomography. Am. Heart J. 2001; 140: 456.

26. Sandok B.A., Whisnant J.J. Hypertension and the brain: clinical aspect. W: Genest J., Kuchel O., Hamet P., Cantin M. (red.). Hypertension Physiopathology and Treatment. McGraw-Hill Company, New York 1983.

27. Burke A.P., Farb A., Liang Y., Smialek J., Virmani R. Effect of hypertension and cardiac hypertrophy on coronary artery morphology in sudden cardiac death. Circulation 1996; 94: 3138.

28. Allman K.G., Howell A.E., Hemming A.E., Sear J.W., Foex P. Resistant hypertension and preoperative silent myocardial ischaemia in surgical patients. Br. J. Anaesth. 1994; 73: 574.

29. Khattar R.S., Swales J.D., Banfield A., Dore C., Senior R., Lahiri A. Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. Circulation 1999; 100: 1071.

30. Owens P., O'Brien E. Hypotension in patients with coronary disease: can profound hypotensive events cause myocardial ischaemic events? Heart 1999; 82: 477.

31. Flack J.M., Neaton J., Grimm R., Shih J., Cutler J., Ensured K., MacMahon S. for MRFIT. Blood pressure and mortality among men with prior myocardial infarction. Circulation 1995; 92: 2437.

32. Spence D.J. Management of resistant hypertension in patients with carotid stenosis: high prevalence of renovascular hypertension. Cerebrovasc. Dis. 2000; 10: 249.

**Stefan Grajek**

I Klinika Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Stefan Grajek  
I Klinika Kardiologii Akademii Medycznej  
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań  
tel.: (061) 854–92–93  
e-mail: stefan.grajek@sk1.am.poznan.pl

## KOMENTARZ

Podwyższone skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze to uznane czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, którym przypisuje się główną rolę w algorytmach oceny ryzyka.

Korzyści wynikające z leczenia przeciwnadciśnieniowego polegające na redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u osób z wysokim ciśnieniem tętniczym udowodniono ponad wszelką wątpliwość już 30 lat temu. Mimo to wyniki badań epidemiologicznych wykazały, że po uwzględnieniu wpływu innych czynników ryzyka leczenia chorzy na nadciśnienie tętnicze, u których osiągnięto normalizację wartości ciśnienia, w dalszym ciągu charakteryzują się wyższym ryzykiem chorób układu sercowo-naczyniowego niż osoby z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Ponadto obserwowana w badaniach klinicznych redukcja ryzyka incydentów wieńcowych była niższa, niż można było się spodziewać na podstawie zależności liniowej między wartością ciśnienia tętniczego a ryzykiem na podstawie danych epidemiologicznych.

Różnicę tę próbowano tłumaczyć faktem istnienia zjawiska krzywej J między wartością ciśnienia rozkurczowego a zachorowalnością i śmiertelnością sercowo-naczyniową, przyjmując, że leczeni pacjenci z niskimi wartościami ciśnienia tętniczego cechują się zwiększonym ryzykiem incydentów wieńcowych.

Dyskusje dotyczące istnienia krzywej J trwają od 25 lat. W tym czasie przeprowadzono wiele badań, z których część wskazywała na zależność typu J, a inne na zależność liniową między ciśnieniem rozkurczowym a ryzykiem sercowo-naczyniowym. Wyniki badań obserwacyjnych oraz analizy retrospektywne były jednak źródłem uzasadnionej krytyki głównie z powodów metodologicznych (brak randomizacji, nieprawidłowo wykonana analiza statystyczna).

Dopiero przeprowadzone pod koniec lat 80. oraz w latach 90. XX wieku prospektywne randomizowane badania miały na celu ostateczne wyjaśnienie teorii krzywej J oraz wskazanie, do jakich wartości należy obniżać ciśnienie tętnicze, aby uzyskać maksymalne korzyści z leczenia przeciwnadciśnieniowego. Były to badania: *Treat Blood Pressure Better* (BBB) oraz *Hypertension Optimal Treatment* (HOT).

Pierwsze z nich, niestety, nie wyjaśniło wątpliwości związanych z teorią krzywej J. Dopiero pełna publikacja wyników prospektywnego, randomizowanego badania klinicznego HOT w pewnym stopniu na-

świetliła to zagadnienie, potwierdzając obecność zależności o charakterze krzywej J między częstością zdarzeń sercowo-naczyniowych a wartością ciśnienia rozkurczowego w grupie pacjentów z niedokrwieniem mięśnia sercowego oraz brak takiej zależności w grupie osób bez choroby niedokrwiennej serca.

Podobnie metaanaliza danych z 61 prospektywnych badań obejmująca milion dorosłych osób bez wcześniej istniejącej choroby naczyniowej (*Prospective Studies Collaboration*) wykazała umiarkowany, lecz znamienny wzrost śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych dla ciśnienia rozkurczowego poniżej 80 mm Hg. W cytowanej metaanalizie nie uwzględniono jednak wartości skurczowego ciśnienia tętniczego współistniejącego z ciśnieniem rozkurczowym.

Zastanawiające są wyniki badania *Framingham* wskazujące, że wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego przy niskim ciśnieniu rozkurczowym ogranicza się głównie do osób, które mają również podwyższone skurczowe ciśnienie tętnicze, sugerując, że przyczyną wzrostu ryzyka sercowo-naczyniowego obserwowanego przy niskim ciśnieniu rozkurczowym jest podwyższone ciśnienie tętna (lub izolowane nadciśnienie skurczowe). Analiza ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych według kwartyli ciśnienia tętna, wieku i innych czynników ryzyka wykazała u obu płci stopniowy wzrost ryzyka w zależności od ciśnienia tętna. Ryzyko sercowo-naczyniowe wzrastało znacznie przy ciśnieniu tętna powyżej 45 mm Hg [1].

Dyskusja dotycząca istnienia zjawiska krzywej J uaktywniła się ponownie gdy Franz Messerli przedstawił analizę wyników badania *The International Verapamil SR — Trandolapril Study* (INVEST) na Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2004 roku. W badaniu INVEST, w którym uczestniczyło 22 000 pacjentów i w którym, w przeciwieństwie do badania *Framingham*, wszyscy pacjenci byli obarczeni nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwinną serca, obserwowano podobny związek między wartościami ciśnienia tętna a pierwotnym kryterium oceny badania (zgon, zawał serca lub udar mózgu). Jednak w badaniu INVEST niskie ciśnienie rozkurczowe wiązało się jedynie ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zawału serca, natomiast nie stwierdzono takiej zależności w przypadku udaru mózgu (podobnie jak w badaniu HOT). Może to sugerować, że związek między war-



tościami ciśnienia tętna a ryzykiem sercowo-naczyniowym jest bardziej złożony [2]. W przeciwieństwie do danych pochodzących z badania *Framingham* w badaniu INVEST skurczowe ciśnienie tętnicze było dobrze kontrolowane, a wysoką częstość incydentów związanych z niskim ciśnieniem rozkurczowym obserwowano nawet u pacjentów, u których występowały niskie wartości ciśnienia skurczowego. Obserwacja ta sugeruje, że u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i nadciśnieniem tętniczym niskie wartości ciśnienia rozkurczowego mogą niekorzystnie wpływać na przepływ wieńcowy, a przez to zwiększać ryzyko wystąpienia incydentów wieńcowych (takich jak zawał serca), ale nie wpływają na perfuzję mózgową, ponieważ nie stwierdzono analogicznego wpływu na ryzyko wystąpienia udaru mózgu. Krążenie wieńcowe cechuje się unikalnymi właściwościami, ponieważ w przeciwieństwie do pozostałych obszarów naczyniowych jedynie w krążeniu wieńcowym perfuzja ma miejsce jedynie podczas rozkurczu. Należy podkreślić, że niedokrwienie mięśnia sercowego rozwija się nie tylko w następstwie krytycznych zwężeń tętnic wieńcowych, ale również na skutek dysfunkcji śródbłonna dużych i małych tętnic wieńcowych, a czynnikami powodującymi zaburzenia tej funkcji są niewątpliwie miażdżyca, hipercholesterolemia, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca oraz palenie tytoniu.

Krzywa J, jeżeli w ogóle, jest więc bardziej związana z niskim ciśnieniem rozkurczowym i ryzykiem zdarzeń wieńcowych — dokładnie tak, jak obserwowano to w badaniu INVEST. Różnica między wynikami badania *Framingham* oraz INVEST wynika głównie z faktu, że 100% pacjentów w badaniu INVEST miało chorobę niedokrwienną serca i nadciśnienie tętnicze, podczas gdy w badaniu *Framingham* częstość choroby niedokrwiennej serca nie różniła się od częstości występowania w populacji ogólnej Stanów Zjednoczonych, natomiast nadciśnienie tętnicze (> 140/90 mm Hg) było obecne jedynie u 8,3% pacjentów (644 przypadki nadciśnienia w grupie 7798 osób).

Nie można pominąć faktu, że liczne przykłady istnienia związku o charakterze krzywej J między ciśnieniem tętniczym a ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych są wynikiem odwrócenia związku przyczynowego, kiedy to choroba podstawowa (np. niska frakcja wyrzutowa lewej komory, zły ogólny stan zdrowia) jest przyczyną zarówno niskiego ciśnienia tętniczego, jak i zwiększonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Staessen i wsp. na podstawie małej masy ciała i obniżenia stężenia hemoglobiny jako oznak złego stanu zdrowia wykazali wzrost zgonów z powodu zawału serca u starszych osób z nadciśnieniem tętniczym i niskim ciśnieniem rozkurczowym. Podobne obserwacje u starszych osób z izolowanym nadciśnieniem skurczowym przez autorów badania *Framingham* są interpretowane jako związane z wyższym ciśnieniem tętna (przy niskim ciśnieniu rozkurczowym).

Ponadto, w badaniu skuteczności leczenia izolowanego nadciśnienia skurczowego *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP) nie wykazano, by obniżenie ciśnienia rozkurczowego do poniżej 85 mm Hg powodowało wzrost zachorowalności lub śmiertelności sercowo-naczyniowej.

Tak więc, mimo 25-letniej dyskusji, problem istnienia zjawiska krzywej J nie jest do końca wyjaśniony i nadal wzbudza kontrowersje. Wydaje się jednak, po ogłoszeniu wyników badania INVEST, że nadmierne obniżanie ciśnienia rozkurczowego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowe.

## Piśmiennictwo

1. Kannel W.B., Wilon P.W., Nam B.H., D'Agostino R.B., Li J. A likely explanation for the J-curve of blood pressure cardiovascular risk. *Am. J. Cardiol.* 2004; 94: 380–384.
2. Messerli F.H., Mancia G., Conti R. i wsp. Dogma disputed: j-shaped curve in hypertensive patients with CAD: The International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *N. Engl. J. Med.* (w druku).

**Danuta Czarnecka**

I Klinika Kardiologii

*Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego

Adres do korespondencji: dr hab. med. Danuta Czarnecka  
I Klinika Kardiologii CM UJ  
ul. Kopernika 17, 31–501 Kraków  
tel.: (012) 424–73–00, faks: (012) 421–37–32  
e-mail: dczarnecka@interia.pl